

УДК 541.49:546.92:539.26

The Product Produced by Interaction of the Cis-diammin(cyclobutane 1,1 dicarboxylato) Platinum(II) with Arabinogalactan

**Alexander K. Starkov^a, Galina A. Kozuchovskaya^{*a},
Nina I. Pavlenko^a and Sergey D. Kirik^b**

*^aInstitute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS
FRC "Krasnoyarsk Science Center SB RAS"
50/24 Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036, Russia*

*^bSiberian Federal University
79 Svobodny, Krasnoyarsk, 660041, Russia*

Received 09.02.2018, received in revised form 14.03.2018, accepted 27.04.2018

The obtained new product of reaction of the complex cis-diammin (cyclobutane 1,1 dicarboxylato) platinum(II) with arabinogalactan was characterized by XRD, IR-spectroscopy, UF-spectrophotometry and thermogravimetry. The composition and structure of this product was studied. It has been shown that cis-diammin(cyclobutane 1,1 dicarboxylato) platinum(II) associated with arabinogalactan through communications -C-O-C- groups by hydrogen of the original complex.

Keywords: complex compound of platinum, synthesis, physic-chemical properties, arabinogalactan, amines, anticancer activity.

Citation: Starkov A.K., Kozuchovskaya G.A., Pavlenko N.I., Kirik S.D. The product produced by interaction of the cis-diammin(cyclobutane 1,1 dicarboxylato) platinum(II) with arabinogalactan, J. Sib. Fed. Univ. Chem., 2018, 11(2), 211-218. DOI: 10.17516/1998-2836-0069.

© Siberian Federal University. All rights reserved

* Corresponding author E-mail address: kaz@icct.ru

Продукт взаимодействия комплекса цис-диамин (циклобутан-1,1-дикарбоксилат-О,О') платина(II) с арабиногалактаном

**А.К. Старков^а, Г.А. Кожуховская^а,
Н.И. Павленко^а, С.Д. Кирик^б**

*^аИнститут химии и химической технологии СО РАН
ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН»
Россия, 660036, Красноярск, Академгородок, 50/24*

*^бСибирский федеральный университет
Россия, 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79*

Получен продукт взаимодействия комплекса цис-диамин(циклобутан-1,1-дикарбоксилат-О,О') платина(II) с арабиногалактаном, который охарактеризован методами РФА, рентгенофлуоресцентным, ИК-спектроскопии, термогравиметрии и УФ-спектрофотометрии, установлен его состав. Показано, что цис-диамин(циклобутан-1,1-дикарбоксилат-О,О') платина(II) предположительно связан с арабиногалактаном водородными связями, образованными группами -С-О-С- и NH₃-группами исходного комплекса.

Ключевые слова: комплексное соединение платины, синтез, физико-химические свойства, амины и арабиногалактан.

Введение

Комплексное соединение цис-диамин(циклобутан-1,1-дикарбоксилат-О,О') платина (II) (карбоплатин) является противоопухолевым препаратом второго поколения и с октября 2004 г. применяется в клинической практике [1]. Карбоплатин менее токсичен и более эффективен при лечении злокачественных заболеваний по сравнению с цис-дихлородиаминплатиной (II) (цис-платин). Скорость гидролиза карбоплатина меньше по сравнению с цис-платином, но в растворе присутствуют гидролизованные формы, которые отравляют организм [2-4]. Для исключения гидролизованных форм используется полисахарид арабиногалактан, продукт взаимодействия которого с карбоплатином не гидролизует. Это открывает перспективу получения новых лекарственных препаратов. При этом арабиногалактан способен формировать конъюгаты с различными веществами в виде сферических частиц [5, 6]. Благодаря этому свойству арабиногалактан может использоваться для доставки внутрь веществ, которые сами плохо проникают в клетку через наружную мембрану, что увеличивает эффективность применяемых противоопухолевых препаратов. В частности, в работе [7] показано, что продукт, полученный на основе взаимодействия цис-платина с арабиногалактаном, обладает способностью более эффективно подавлять рост асцидных клеток карциномы Эрлиха и не оказывает токсичного действия на организм в отличие от цис-платина [8, 9].

Полученный продукт взаимодействия карбоплатина с арабиногалактаном также будет обладать биологической активностью.

В данной статье приводятся результаты по синтезу нового продукта на основе взаимодействия карбоплатина с арабиногалактаном. Проведено его физико-химическое исследование.

Экспериментальная часть

Синтез исходного комплекса цис-диамин(циклобутан-1,1-дикарбоксилат-О,О') платины(II) (карбоплатина) проведен по методике [10]. Продукт взаимодействия карбоплатина с арабиногалактаном получен по разработанной нами методике [11], несколько модифицированной и усовершенствованной. Для проведения реакции использовался арабиногалактан, выделенный из древесины лиственницы сибирской [12]. Для определения оптимальных условий проведения синтезов перспективной фармакологической субстанции на основе взаимодействия комплексного соединения карбоплатина с арабиногалактаном предварительно спектрофотометрическим методом были изучены процессы протекания реакций при получении продукта. Наши данные позволили оптимизировать концентрационные и температурные условия синтеза нового продукта. 0,025 г карбоплатина добавляли к 1 г арабиногалактана и растворяли в 20 мл воды. Раствор нагревали на водяной бане в течение 30 мин, затем раствор охлаждали и добавляли к нему 60 мл спирта. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Выход продукта составлял 82 %.

Порошковые рентгенограммы регистрировали на дифрактометре X'pert Pro (PANalytical, Нидерланды) с геометрией по Бреггу-Брентано, оснащенном полупроводниковым детектором PIXel с графитовым монохроматором. Использовали CuK α -излучение. Интервал съемки от 10 до 90° с шагом 0,026°.

Рентгеновскую флуоресцентную спектроскопию (РФС) проводили с использованием спектрометра «Axios Advanced» (PANalytical, Нидерланды). Спектры регистрировали по всему диапазону длин волн всех элементов таблицы Менделеева, начиная с кислорода. Затем с помощью программы IQ⁺ проводили полуколичественный анализ элементов. Чувствительность метода – 0,01 %, точность 5 %.

ИК-спектры соединений регистрировали на ИК-Фурье спектрометре IRTracer – 100 (Shimadzu, Япония) в области 4000-400 см⁻¹. Образцы для съемки спектров готовили в матрице бромистого калия с навеской исследуемого образца 3,0 мг (навеска матрицы постоянна и равна 1 г). Условия приготовления образцов (время перемешивания с бромистым калием, давление прессования, время вакуумирования) одинаковы, толщины полученных таблеток постоянны (в пределах величины (1,150 ± 0,005) мм). Обработка спектральной информации осуществлялась с применением пакета программ LabSolution IR. Собственное поглощение таблетки бромистого калия перед обработкой спектров образцов вычтено. Исследуемые образцы представляют собой смеси свободного арабиногалактана и комплекса платины. Для исключения полос поглощения свободного арабиногалактана в анализируемой смеси получены дифференциальные спектры с использованием подпрограммы «Spectrum Subtraction».

Термограммы соединений получали на приборе NET2SCH STA 449 C с анализатором для отходящих газов в воздушной атмосфере. Нагревание проводили в интервале температур от 20 до 1000 °C со скоростью 10 °C в минуту. Масса навесок комплексов составляла 10 мг.

Электронные спектры поглощения снимали на спектрофотометре «Specord UV-VIS». Применяли процедуру сканирования спектров в области 28000-46000 см⁻¹.

Результаты и обсуждение

Впервые полученный продукт был изучен методами РФА, ИК-спектроскопии, термогравиметрии, УФ-спектрофотометрии и рентгено-флуоресцентным анализом.

Результаты рентгенофазового анализа представлены на рис. 1. Приведенная на рис. 1 рентгенограмма 1 соответствует кристаллической фазе исходного карбоплатина. Рентгенограмма 2 представляет собой механическую смесь карбоплатина с содержанием платины 1,3 % с арабиногалактаном. Рентгенограмма 3 – продукт взаимодействия соли карбоплатина с арабиногалактаном. Известно, что арабиногалактан рентгеноаморфен. На рис. 1 (рентгенограмма 3) видно, что у полученного продукта кристаллическая фаза карбоплатина не проявляется по сравнению с механической смесью (рентгенограмма 2).

Согласно рентгенофлуоресцентному исследованию, продукт взаимодействия карбоплатина с арабиногалактаном содержит платину.

Сделано предположение, что в полученном продукте карбоплатин связывается с арабиногалактаном через аминогруппу.

Аналогичный вывод следует и из результатов ИК-спектроскопического исследования образцов. Разностный спектр, полученный после вычитания из ИК-спектра механической смеси спектра арабиногалактана, идентичен спектру исходного карбоплатина [13]. В области валентных колебаний NH_3 -групп наблюдается три полосы при 3268, 3189 и 3145 cm^{-1} и полосы колебания C=O - групп при 1612 и 1595 cm^{-1} . Однако в разностном спектре полученный аморфный продукт минус арабиногалактан фаза исходного карбоплатина не обнаружена.

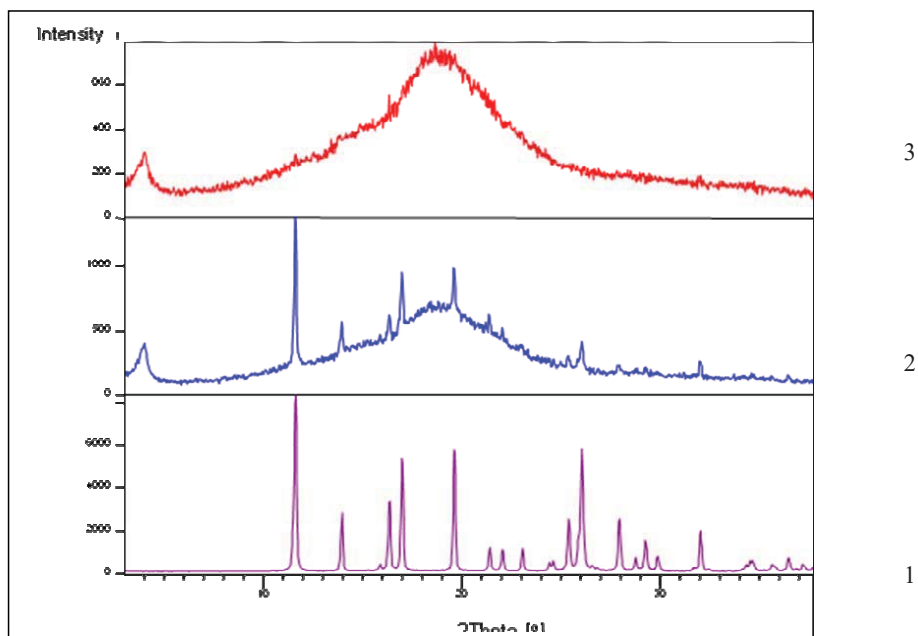


Рис. 1. Рентгенограммы: 1 – карбоплатина; 2 – механической смеси карбоплатина (1,3 % по платине) и арабиногалактана; 3 – продукта взаимодействия карбоплатина (1,3 % по платине) с арабиногалактаном

Fig. 1. X-rays: 1 – carboplatin; 2 – mechanical mixture of carboplatin (1.3 % of platinum) and arabinogalactan; 3 – product of the interaction of carboplatin (1.3 % of platinum) with arabinogalactan

Данный результат также свидетельствует о наличии в продукте связи карбоплатина с арабиногалактаном.

Термограммы арабиногалактана и полученного продукта приведены на рис. 2-4. На кривой ДСК для арабиногалактана (рис. 2) наблюдаются два экзоэффекта при температурах 333 и 478 °С, связанные со ступенчатым распадом арабиногалактана. На рис. 3 приведена термограмма механической смеси карбоплатина с арабиногалактаном. Наличие на кривой ДСК трех экзоэффектов при температурах 269, 298 и 444 °С свидетельствует о том, что первые два пика относятся к распаду карбоплатина, а третий – к распаду арабиногалактана. На рис. 4

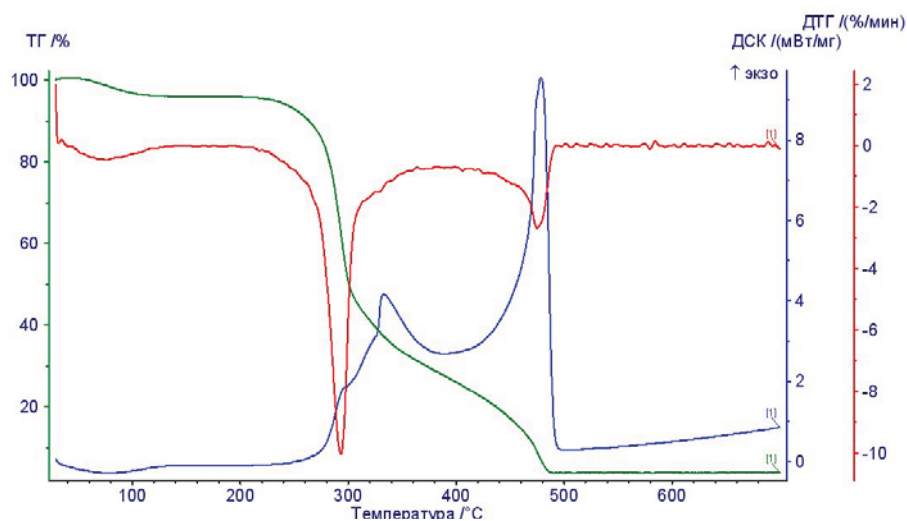


Рис. 2. Термограмма арабиногалактана

Fig. 2. Thermogram of arabinogalactan

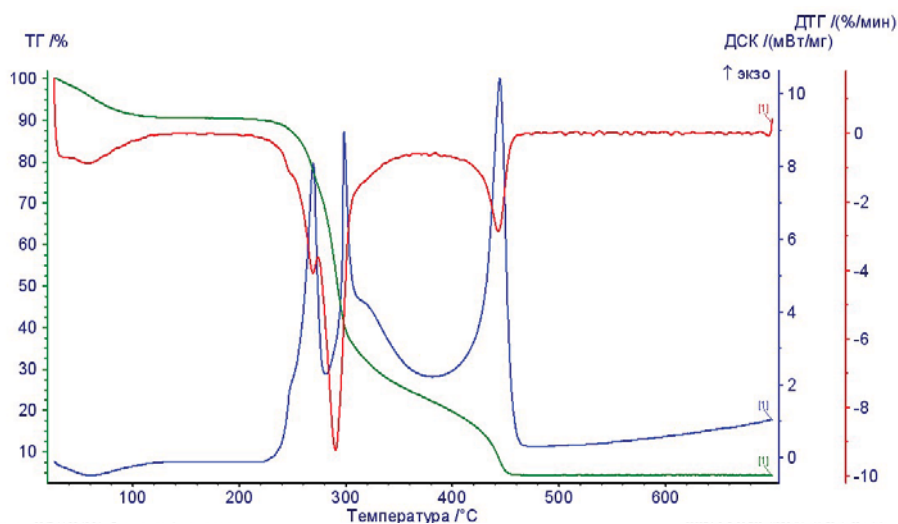


Рис. 3. Термограмма механической смеси карбоплатина и арабиногалактана

Fig. 3. Thermogram of mechanical mixture of carboplatin and arabinogalactan

приведена термограмма продукта взаимодействия карбоплатина с арабиногалактаном. На кривой ДСК имеется один экзоэффект при температуре 314 °С. Увеличение тепловых эффектов при разложении смеси карбоплатина и арабиногалактана и продукта (рис. 3 и 4) по сравнению с арабиногалактаном (рис. 2) связано с различием в механизме окисления углерода при разложении. Такие эффекты достигаются за счет присутствия карбоплатина в смеси и продукте по сравнению с арабиногалактаном. Наличие одного экзоэффекта в продукте (рис. 4) по сравнению с механической смесью (рис. 3) указывает на то, что получено соединение карбоплатина с арабиногалактаном. Из кривой ТГ рассчитано содержание платины в продукте. Оно составляет 1,3 %.

В таблице приведены УФ-спектры исходного карбоплатина, арабиногалактана и полученного продукта на основе взаимодействия карбоплатина с арабиногалактаном.

Как видно из таблицы, молярные коэффициенты поглощения карбоплатина небольшие. Их вклад в спектр полученного продукта незначителен. В то же время молярные коэффициенты поглощения для полученного продукта выше, чем у арабиногалактана. Данный факт также свидетельствует о том, что этот продукт не является механической смесью карбоплатина и арабиногалактана.

Заключение

Впервые синтезирован продукт взаимодействия комплекса карбоплатина с арабиногалактаном. Продукт изучен методами РФА, ИК-спектроскопией и термогравиметрией.

Совокупность вышеизложенных результатов позволяет предположить, что взаимодействие комплекса карбоплатина с арабиногалактаном приводит к образованию продукта, в котором предположительно комплекс связан с арабинозой арабиногалактана по связи –О–С– с водородом NH_3 группы исходного комплекса.

Полученный продукт предполагается исследовать на биологическую активность.

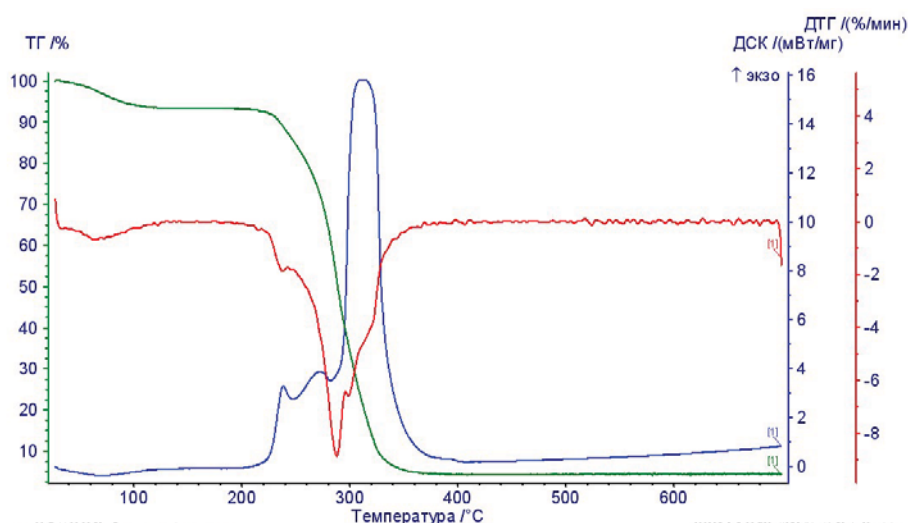


Рис. 4. Термограмма продукта взаимодействия карбоплатина с арабиногалактаном

Fig. 4. Thermogram of product of the interaction of carboplatin with arabinogalactan

Таблица. Молярные коэффициенты поглощения ϵ , л/(моль·см) комплексов цис-платин, карбоплатин и продуктов, полученных их взаимодействием с арабиногалактаном

Table. Molar absorption coefficients ϵ , л/(mol·cm) of cis-platinum, carboplatin complexes and products obtained by their interaction with arabinogalactane

| $\nu \cdot 10^3$, см ⁻¹ | Карбоплатин, ϵ , л/(моль·см) | Арабиногалактан ϵ , л/(моль·см) | Продукт, полученный взаимодействием карбоплатина с арабиногалактаном, ϵ , л/(моль·см) |
|--|--|---|--|
| 37 | 68 | 2094 | 2245 |
| 36 | 48 | 2222 | 2372 |
| 35 | 36 | 2320 | 2479 |
| 34 | 26 | 2158 | 2390 |
| 33 | 21 | 1872 | 1991 |
| 32 | 21 | 1517 | 1652 |
| 31 | 19 | 1196 | 1356 |
| 30 | 17 | 1024 | 1110 |
| 29 | 13 | 854 | 932 |
| 28 | 9 | 726 | 771 |

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП Красноярского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук.

Список литературы

1. Wilson J.J., Lippard S.J. Synthetic Methods for the Preparation of Platinum Anticancer Complexes. *Chemical Reviews* 2014. Vol. 114(8), P. 4470-4495.
2. Faggiani R., Lippert B., Lock C., Rosenberg A. Hydroxo-Bridged Platinum (II) Complexes. 1. Di- μ -hydroxo-bis[diamineplatinum(II)] Nitrate. Crystalline Structure and Vibrational Spectra. *Journal of the American Chemical Society* 1977. Vol. 2, P.778-781.
3. Clear M.J., Hoeschele J.D. Studies on the Antitumor Activity of group VIII. Transition Metal complexes. Part I. Platinum(II) Complexes. *Bioinorganic Chemistry* 1973. Vol. 2, P. 187-209.
4. Signozzi C.A., Bantocci C., Ossicini L., Maldotti A. Fotochemistry of dimeric and trimeric hydroxbridged diamminoplatinum(II) complexes in solution. *Inorganica Chimica Acta* 1982. Vol. 82, P.187-191.
5. Арифходжаев А.Д. Галактан и галактансодержащие полисахариды высших растений. *Химия природных соединений* 2000. № 3, С. 183-191. [Arifchodzaev A.D. Galactan and galactane containing polysaccharides of higher plants. *Chemistry of natural compounds* 2000. No.3, P. 183-191. (In Russ.)]
6. Grieshop C.M., Flickiger E.A., Fahey G.C. Oral administration of arabinogalactan affects immune status and fecal microbial population delivery. *Journal of Nutrition* 2002. Vol. 132(3), P. 478-485.
7. Старков А.К., Замай Т.Н., Савченко А.А., Инжеваткин Е.В., Титова Н.М., Кловская О.С., Лузан Н.А., Силкин П.П., Кузнецова С.А. Противоопухолевый эффект комплекса арабиногалактана с платиной. *Доклады Академии наук* 2016. Т. 467(1), С. 112-114. [Starkov A.K., Zamai T.N.,

Savchenko A.A., Inzhevatkin E.V., Titova N.M., Kolovskaya O.S., Lusan N.A., Silkin P.P., Kuznecova S.A. The antitumor effect of complex arabinogalactan with platinum. *Russian Journal Doklady Akademii Nauk* 2016. Vol. 467(1), P.112-114.(In Russ.)]

8. Старков А.К., Кожуховская Г.А., Павленко Н.И. Получение и идентификация препарата взаимодействия соли цис-дихлородиамминплатины(II) с арабиногалактаном и его терапевтическое действие. *Координационная химия* 2014. Т.40 (9), С.575. [Starkov A.K., Kozuchovskaya G.A., Pavlenko N.I. Obtaining and identification of the drug of reaction the salt cis-dichlorodiammplat-inum (II) with arabinogalactan and its therapeutic action. *Russian Journal of Coordination Chemistry* 2014. Vol. 40(9), P.575. (In Russ.)]

9. Старков А.К., Кожуховская Г.А., Павленко Н.И. Продукт взаимодействия комплекса цис-дихлородиамминплатины (II) с матрицей-носителем арабиногалактаном и его свойства. *Журнал СВУ. Химия* 2015, Т. 8(2), С. 269-276. [Starkov A.K., Kozuchovskaya G.A., Pavlenko N.I. The reaction product of the complex cis-dichlorodiammplat-inum (II) with matrix carrier arabinogalac-tan and its properties. *Journal of Siberian Federal University. Chemistry* 2015. Vol. 8(2), P. 269-276. (In Russ.)]

10. Патент 2330039 РФ. Мамонов С.Н. Способ получения цис-диаммино (циклобутан-1,1-дикарбоксилат-О,О')платина(II). Оpubл. 27.07.2008. [Patent 2330039 RU. Mamonov C.N. A meth-od of producing a cis-diammin(cyclobutane 1,1 dicarboxylato) platinum(II). Publ. Date 27.07.2008 (In Russ.)]

11. Патент 2406508 РФ. Старков А.К, Когай Б.Е. Способ получения Pt-производного араби-ногалактана. Оpubл. 20.12.2010. [Patent 2406508 RU. Starkov A.K., Kogai B.E. A method of produc-ing a arabinogalactan. Publ. Date 20.12.2010 (In Russ.)]

12. Патент 2143437 РФ. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Медведева С.А., Бабкин Д.В., Мал-ков Ю.А., Александрова Г.П., Антонов Л.Н. Способ получения высокочистого арабиногалакта-на. Оpubл. 27.12.1999. [Patent 2143437 RU. Babkin V.A., Ostrouchova L.A., Medvedeva S.A., Babkin D.V., Malkov U.A., Aleksandrova G.P., Antonov L.N. A method of producing a high clean arabinoga-lactan. Publ. Date 27.12.1999 (In Russ.)]

13. Rafal Wysokinski, Janina Kuduk-Jaworska, Danuta Michalska Electronic structure, Raman and infrared spectra, and vibrational assignment of carboplatin. Density functional theory studies. *Journal of Molecular Structure: Theochem* 2006. Vol.758, P.169-179.